ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241536
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 207/34
C 07 D 211/56
C 07 C 129/00

(22) Přihlášeno 08 03 82
(21) (PV 8810-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 03 81
(81 07273) Velká Británie

(40) Zveřejněno 22 08 85

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

(45) Vydáno 15 09 87

(72)
Autor vynálezu YELLIN TOBIAS OREGON, FREMONT, CALIFORNIA (Sp. st. a.);
GILMAN DAVID JOHN, MACCLESFIELD (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDÝN (Velká Británie),
ICI AMERICAS INC, WILMINGTON, DELAWARE (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů guanidinu

1

Vynález popisuje deriváty guanidinu, které jsou H-2 antagonisty histaminu a inhibují sekreci žaludeční kyseliny.

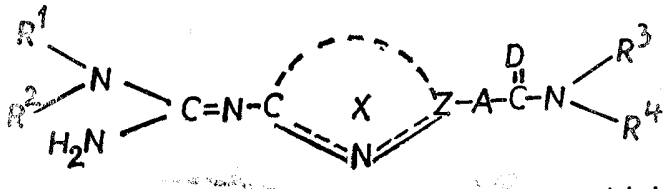
Předpokládá se, že fyziologicky účinná látka histamin, která se přirozeně vyskytuje v organismu živočichů, je při projevech své účinnosti schopna vázat se na určité specifické receptory alespoň dvou rozdílných a odlišných typů. První z těchto receptorů byl pojmenován jak H-1 receptor (viz Ash a Schild, Brit. J. Pharmac., 1966, **27**, 427) a účinek histaminu na tento receptor je blokován (antagonisován) klasickými „antihistaminiky", jako mepyraminem. Druhý receptor histaminu byl pojmenován jako H-2 receptor (viz Black a spol., Nature, 1972, **236**, 385) a účinek histaminu na tento receptor je blokován takovými látkami, jako je cimetidin. Je známo, že jedním z výsledků blokování účinku histaminu na H-2 receptor je

2

inhibice sekrece žaludeční kyseliny, a že sloučenina vykazující tuto schopnost je tedy užitečná při léčbě žaludečních vředů a jiných stavů způsobených nebo znovu vyvolaných žaludeční kyselostí.

V britské přihlášce vynálezu číslo GB 2 052 478 A a v japonské přihlášce vynálezu č. J 5 610 777 (Derwent Accesion č. 74 736 D/41) jsou popsány antagonisty H-2 receptorů histaminu, jimiž jsou 2-guanidinothiazolové deriváty nesoucí v poloze 4 postranní řetězec, k jehož konci je napojena karbamoylová skupina. Nyní bylo zjištěno, že halogenalkylguanidinoheterocykly nesoucí postranní řetězec, k jehož konci je připojena popřípadě substituovaná karbamoylová skupina, jsou účinnými antagonisty H-2 receptorů histaminu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů guanidinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém
každý ze symbolů R^1 a R^2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, rozvětvenou či nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkylalkylovou skupinu se 4 až 14 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto alkylových, cykloalkylových nebo cykloalkylalkylových skupin je popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenů vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu s tím omezením, že alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 představuje halogensubstituovanou alkylovou, cykloalkylovou nebo cykloalkylalkylovou skupinu a s tím omezením, že na uhlíkovém atomu alkylové, cykloalkylové nebo cykloalkylalkylové skupiny, který je přímo napojen na dusíkový atom, není přítomen žádný halogenový substituent, nebo R^2 znamená atom vodíku a R^1 představuje zbytek vzorce II

$$R^5—E—W— \qquad (II)$$

v němž
W představuje nerozvětvený alkylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,
E znamená atom kyslíku nebo síry, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo zbytek vzorce NR^6, kde R^6 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a
R^5 znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jsou
R^5 a R^6 spojeny a spolu s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, piperazinový nebo N-methylpiperazinový kruh, přerušovaná čára v kruhu X znamená dvojnou vazbu na jedné straně atomu dusíku a
Z představuje atom uhlíku nebo atom dusíku, takže kruhem X je pěti- nebo šestičlenný aromatický heterocyklický kruh obsahující nejméně jeden atom dusíku a popřípadě obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku, dusíku a síry, přičemž tento heterocyklický kruh X tam, kde je to možné, může popřípadě nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu a aminoskupinu,
A představuje fenylenovou skupinu, cykloalkylenovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo alkylenový zbytek s 1 až 8 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku a popřípadě obsahující jako součást řetězce jednu nebo dvě skupiny vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku a síry, skupinu NH, N-alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cis- a trans-vinylenovou skupinu, ethinylenovou skupinu, fenylenovou skupinu a cykloalkylenovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku s tím, že nejkratší část řetězce mezi kruhem X a seskupení C=D sestává z nejméně 3 atomů, přičemž řetězec zbytku A může být popřípadě přerušen skupinou přímo navázanou na seskupení C=D, přičemž touto skupinou není kyslík, síra, skupina NH nebo N-alkylová skupina a přičemž žádné dvě skupiny, jimiž je popřípadě přerušen řetězec zbytku A, vybrané z atomů kyslíku a síry, skupiny NH a N-alkylové skupiny, nejsou spolu navzájem spojeny,
D představuje atom kyslíku nebo síry,
R^3 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 4 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, halogenakylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylthioalkylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, alkanoylaminoalkylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, aroylaminoalkylovou skupinu s 8 až 14 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, karbamoylalkylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, kde heteroarylovou částí je heterocyklický aromatický zbytek obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku, dusíku a síry, přičemž alkylová část heteroarylalkylové skupiny obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž pokud R^3 znamená nebo obsahuje arylový nebo heteroarylový kruh, je tento kruh popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu a aminoskupinu, a
R^4 představuje atom vodíku nebo
R^3 a R^4 jsou spolu spojeny a společně s

dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti-, šesti- nebo sedmičlenný nasycený kruh obsahující popřípadě dvojnou vazbu nebo další atom kyslíku, skupinu NH nebo N-alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

Je pochopitelné, že i když ve shora uvedeném obecném vzorci I a v celém textu je dvojná vazba v guanidinovém zbytku navázaném v guanidinovém zbytku navázaném na kruh X lokalizována v konkrétní poloze, existují i další tautomerní formy, přičemž vynález jak pokud jde o konkrétní sloučeniny, tak o způsob jejich výroby zahrnuje i tyto tautomerní formy. Pokud A znamená nebo obsahuje cykloalkylenový zbytek, mohou být skupiny navázané na tento zbytek v cis- nebo trans-konfiguraci. Pokud A znamená nebo obsahuje cykloalkylenový zbytek nebo/a pokud A představuje alkylenový řetězec substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami, budou takovéto sloučeniny obecného vzorce I ve většině případů obsahovat alespoň jedno centrum asymetrie. V takovýchto případech budou tedy sloučeniny obecného vzorce I existovat v nejméně dvou enantiomerních formách, jejichž přesný počet je dán počtem center asymetrie. Jak bude uvedeno dále, může se biologická účinnost těchto enantiomerních forem lišit a je třeba zdůraznit, že vynález zahrnuje racemáty shora uvedeného obecného vzorce I, včetně všech možných diastereoisomerních forem a všech enantiomerních forem vykazujících žádanou biologickou účinnost, přičemž je všeobecně známo, jak lze separovat diastereoisomerní formy a jak lze štěpit racemáty na individuální enantiomery a zjišťovat biologickou účinnost všech těchto látek.

Konkrétními halogensubstituovanými alkylovými skupinami ve významu symbolu R^1 nebo R^2 jsou
2,2,2-trifluorethylová,
2,2,2-trichlorethylová,
2-chlor-2,2-difluorethylová,
2,2-dichlor-2-fluorethylová,
2-brom-2,2-difluorethylová,
2,2-dibrom-2-fluorethylová,
2-fluorethylová,
2-chlorethylová,
2,2-difluorethylová,
2,2-dichlorethylová,
2-chlor-2-fluorethylová,
2-brom-2-fluorethylová,
2,2,3,3-tetrafluorpropylová,
2,2,3,3,3-pentafluorpropylová,
1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropylová,
1,3-dichlor-1,1,3,3-tetrafluorisopropylová,
1-chlor-1,1,3,3,3,-pentafluorisopropylová,
1,3-difluorisopropylová nebo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutylová skupina.

Konkrétními halogensubstituovanými cykloalkylovými skupinami ve významu symbolu R^1 nebo R^2 jsou
2,2,3,3-tetrafluorcyklopropylová,
2-chlor-2,3,3-trifluorcyklopropylová,
2,2-difluorcyklopropylová,
2-chlor-3,3-difluorcyklopropylová,
2,2,3,3,4,4-hexafluorcyklobutylová nebo 2-chlor-2,3,3,4,4-pentafluorcyklobutylová skupina.

Konkrétními halogensubstituovanými cykloalkylalkylovými skupinami ve významu symbolu R^1 nebo R^2 jsou
(1,2,2,3,3-pentafluorcyklopropyl)methylová,
(2-chlor-1,2,3,3-tetrafluorcyklopropyl)methylová,
(1,2,2,3,3,4,4-heptafluorcyklobutyl)methylová nebo
(2-chlor-1,2,3,3,4,4-hexafluorcyklobutyl)-methylová skupina.

Konkrétními alkylovými skupinami ve významu symbolů R^1 a R^2 jsou skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová nebo butylová.

Konkrétní cykloalkylovou skupinou ve významu symbolu R^1 nebo R^2 je cyklopropylová nebo cyklobutylová skupina.

Vhodnou cykloalkylalkylovou skupinou ve významu symbolu R^1 nebo R^2 je skupina cyklopropylmethylová nebo cyklobutylmethylová.

Výhodným případným substituentem na zbytku W je methylová skupina.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu R^5 je atom vodíku nebo methylová skupina.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu R^6 je atom vodíku nebo methylová skupina.

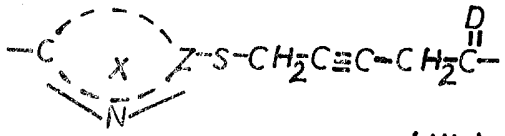
Vhodným zbytkem obecného vzorce II je 2-methoxyethylová, 2-hydroxyethylová, 2-methylthioethylová nebo 2-dimethylaminoethylová skupina.

Jako konkrétní významy pro kruh X se uvádějí oxazolový, thiazolový, imidazolový, 1,2,4-thiadiazolový, 1,2,4-oxadiazolový, 1,2,3-triazolový, 1,2,4-triazolový, pyrazolový, pyrazinový, pyridinový, pyrimidinový nebo 1,3,5-triazinový kruh, přičemž všechny tyto kruhy mohou být tam, kde je to možné, popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu a aminoskupinu.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu A—A je

fenylenová,
cyklopentylenová,
cyklohexylenová,
trimethylenová,
tetramethylenová,
pentamethylenová,
thioethylenová,
thiotrimethylenová,
thiotetramethylenová,
thiopentamethylenová,
oxyethylenová,
oxytrimethylenová,

oxytetramethylenová,
methylenthiomethylenová,
methylenthioethylenová,
methylenthiopropylenová,
methylenoxymethylenová,
methylenoxyethylenová,
ethylenoxyethylenová,
oxy-2-methylethylenová,
thiopropylenthiomethylenová,
oxyethylenoxymethylenová,
iminoethylenová,
iminopropylenová,
vinylenpropylenová,
oxymethylenvinylenová,
1,3-fenylenová,
1,3-cyklopentylenová,
methylen-1,4-fenylenová,
ethylenoxymethylen-1,4-fenylenová,
oxy-1,3-fenylenmethylenová nebo
thiomethylenethinylenmethylenová skupina. Zápis těchto zbytků ve významu symbolu —A— je proveden tak, že se čte od levé do prava ve vzorci I, takže prvně jmenovaná část každého zbytku je navázána na kruh X a posledně jmenovaná část každého zbytku je navázána na seskupení C=D. Tak například, pokud —A— znamená thiomethylenethinylenmethylenovou skupinu, pak sloučenina obecného vzorce I obsahuje seskupení vzorce III



(III)

Jako konkrétní zbytky ve významu symbolu R^3 se uvádějí atom vodíku,
hydroxyskupina,
aminoskupina,
methylaminoskupina,
2,2,2-trifluorethylaminoskupina,
acetylaminoskupina,
methylová skupina,
cyklohexylová skupina,
cyklohexylmethylová skupina,
allylová skupina,
propargylová skupina,
2,2,2-trifluorethylová skupina,
methoxyskupina,
2-hydroxyethylová skupina,
2-methoxyethylová skupina,
2-methylthioethylová skupina,
2-aminoethylová skupina,
2-methylaminoethylová skupina,
2-dimethylaminoethylová skupina,
2-acetylaminoethylová skupina,
2-benzoylaminoethylová skupina,
methoxykarbonylmethylová skupina,
2-karbamoylpropylová skupina,
genylová skupina,
benzylová skupina,
heteroarylová a heteroarylmethylová skupina, přičemž heteroarylovou částí posledních dvou skupin je furanový, thiofenový, pyrrolový, thiazolový, oxazolový, imidazolový, thiadiazolový, oxadiazolový, triazolový, pyrazolový, pyridinový nebo pyrimidinový kruh, přičemž v případě, že R^3 znamená nebo obsahuje fenylový nebo heteroarylový kruh, je tento kruh popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jodu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, methylthioskupinu, dimethylaminoskupinu, acetylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu a aminoskupinu.

Vhodným kruhem tvořeným společně symboly R^3 a R^4 je pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, piperazinový nebo N-methylpiperazinový kruh.

V následující části je uvedeno 7 výhodných významů pro guanidinové deriváty obecného vzorce I. Pokud se kterýkoli z těchto významů, ať už jednotlivě, nebo v kombinaci, uvažuje společně s dalšími obecnými nebo konkrétně uvedenými významy uvedenými pro guanidinové deriváty obecného vzorce I výše, získají se výhodné podskupiny sloučenin spadajících do shora uvedené obecné definice těchto látek, které lze vyrobit způsobem podle vynálezu.

1. R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku.
2. R^2 znamená atom vodíku a R^1 představuje 2,2,2-trifluorethylovou, 2-chlor-2,2-difluorethylovou nebo 2,2,3,3-tetrafluorpropylovou skupinu.
3. Kruh X nenese žádný případný substituent.
4. Kruh X představuje pyrazolový, 1,2,3-triazolový nebo 1,2,4-triazolový kruh, k němuž je zbytek A navázán v poloze 1, pyrimidinový kruh, k němuž je zbytek A navázán v poloze A nebo thiazolový kruh, k němuž je symbol A navázán v poloze 4.
5. Kruh X představuje pyrazolový, 1,2,3-triazolový nebo 1,2,4-triazolový kruh, k němuž je zbytek A navázán v poloze 1.
6. Kruh X představuje pyrazolový kruh.
7. —A— znamená tetramethylenový, pentamethylenový, oxytrimethylenový, oxytetramethylenový, thiatrimethylenový nebo thiatetramethylenový zbytek.

Konkrétní sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny níže v příkladech provedení. V následující části je uvedena výhodná skupina sloučenin, které lze vyrobit způsobem podle vynálezu.

4-[4-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrimid-2-ylthio]butyramid (příklad 36),

5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramid (příklad 2),

5-[3-(2-/2,2,3,3-tetrafluorpropyl/guanidino)-pyrazol-1-yl]valeramid (příklad 42),

5-[3-(2-/2-chlor-2,2-difluorethyl/guanidino)-pyrazol-1-yl]valeramid (příklad 43),

5-[4-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)-1,2,3-triazol-2-yl]valeramid (příklad 44),

5-[4-(2-/2,2,3,3-tetrafluorpropyl/guanidino)-1,2,3-triazol-2-yl]valeramid (příklad 46),

6-[4-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)-1,2,3-triazol-2-yl]hexanamid (příklad 47),

4-[4-(2-/2,2,3,3-tetrafluorpropyl/guanidino)-pyrimid-2-yloxy]butyramid (příklad 52),

4-[2-(2-/2,2,3,3-tetrafluorpropyl/guanidino)-pyrimid-6-ylthio]butyramid (příklad 61),

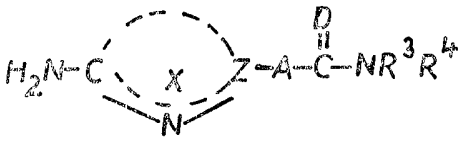
jakož i jejich farmaceuticky upetřebitelné adiční soli s kyselinami.

Z této skupiny sloučenin jsou výhodné sloučeniny z příkladů 2, 42, 52, zvlášť výhodná je pak sloučenina z příkladu 2.

Vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi guanidinových derivátů obecného vzorce I s kyselinami jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou citrónovou nebo kyselinou maleinovou.

Způsob podle vynálezu se vyznačuje tím, že se vybuduje guanidinový zbytek navázaný na kruh X reakcí příslušné thiomočoviny nebo jejího S-alkylderivátu s 1 až 6 atomy uhlíku (například S-methylderivátu) nebo S-benzylderivátu, nebo soli tohoto derivátu, s odpovídajícím aminem.

Guanidinový zbytek ve sloučenině obecného vzorce I obsahuje 3 dusíkové atomy, z nichž každý nese odlišné substituenty. Odpovídajícím aminem použitelným k této reakci může být tedy amoniak, amin obecného vzorce R^1R^2NH nebo amin obecného vzorce VI



(VI)

Reakci je možno uskutečnit za použití nadbytku některé z reakčních složek jako ředidla nebo rozpouštědla, nebo za přídavku dalšího ředidla nebo rozpouštědla, například methanolu nebo ethanolu. V četných případech se s výhodou používá katalyzátor, jako kysličník rtuťnatý, kysličník olovnatý nebo chlornan sodný. Reakci je možno uskutečnit při teplotě místnosti nebo ji lze urychlit nebo dokončit zahřevem, například zahřevem k varu ředidla nebo rozpouštědla.

Pokud se způsobem podle vynálezu získají sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných bází a mají se připravit adiční soli s kyselinami, podrobí se sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze reakci s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont.

Výchozí látky obecného vzorce VI, používané při práci způsobem podle vynálezu, je možno získat separátním vybudováním dvou postranních řetězců na příslušném kruhu X. Tak je možno postranní řetězec na levé straně kruhu vybudovat redukcí nitroskupiny na aminoskupinu a pak popřípadě reakcí této aminoskupiny s isothiokyanátem obecného vzorce

$$R^1R^2N=C=S$$

Postup výstavby postranního řetězce na pravé straně kruhu se může lišit v závislosti na charakteru kruhu X, na povaze atomu v kruhu X, na který je navázán zbytek A (zda se jedná o uhlík nebo dusík) a na přítomnosti nebo nepřítomnosti atomů nebo skupin zavedených do řetězce zbytku A. Při výše zmíněné výstavbě může být nutné chránění kyselinových funkcí ve formě kyanoskupin nebo esterových skupin a v závěrečném stupni pak hydrolytická regenerace karboxylové funkce.

Pokud zbytek A neobsahuje žádnou vestavěnou skupinu nebo je-li touto vestavěnou skupinou fenylenový zbytek a Z představuje atom uhlíku, je výhodné vybudovat kruh X s již přítomným postranním řetězcem na pravé straně. Pokud kruhem X je 1,2,3-triazolový kruh, lze jej vybudovat reakcí methazonové kyseliny s vhodným azidem.

Pokud kruhem X je kruh pyrimidinový, lze jej vybudovat reakcí vhodně substituovaného iminoetheru s 2-chlorakrylonitrilem. Pokud skupinou zavedenou do řetězce A je vinylenová nebo ethinylenová skupina, lze zbytek A zavést tvorbou dvojné nebo trojné vazby standardními kondenzačními metodami. Pokud skupinou zavedenou do řetězce A je cykloalkylenová skupina, je možno řetězec A vybudovat konjugační adicí na odpovídající cykloalk-2-enon, jak například ilustruje příklad 3.

Pokud Z znamená atom dusíku, je možno postranní řetězec na pravé straně vybudovat postupem ilustrovaným příkladem 2.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou deriváty guanidinu podle vynálezu H-2 antagonisty histaminu, inhibují sekreci žaludeční kyseliny u teplokrevných živočichů a jsou proto užitečné při léčbě žaludečních vředů a jiných stavů způsobených nebo znovu vyvolaných žaludeční kyselostí, včetně vředů ze stressu a gastrointestinálního krvácení v důsledku poranění.

Účinnost na antagonizování H-2 recepto-

rů histaminu je možno demonstrovat standardními testy, jako například schopností sloučenin obecného vzorce I inhibovat histaminem vyvolanou positivní chronotropní odezvu u spontánně bijící pravé předsíně morčete nebo jejich schopností inhibovat histaminem vyvolanou spotřebu aminopyrinu v kyselé oblasti výstelkových buněk.

Test na předsíni morčete se provádí následujícím postupem:

Pravá předsíň morčete se při napětí 1 g (isometricky) suspenduje ve 25 ml termostaticky kontrolované (30 °C) tkáňové lázně obsahující okysličený (95 % C_2, 5 % CO_2) Krebs-Henseleitův pufr (pH 7,4). Tkáň se nechá 1 hodinu stabilizovat, během kteréžto doby se dvakrát až čtyřikrát promyje. Individuální stahy se zaznamenávají převodníkem silového posunu přes extensometrický vazební člen a okamžitá rychlost se sleduje kardiotachometrem. Zjistí se kontrolní odezva na 1 μM histamin, načež se tkáň třikrát promyje a nechá se reekvilibrovat na základní hodnotu.

Po patnáctiminutové reekvilibraci se přidává testovaná sloučenina až k dosažení finální koncentrace. Za 10 minut po přidání testované sloučeniny se znovu přidá histamin (1 μM) a odezva na histamin v přítomnosti antagonistu se porovná s kontrolní odezvou na histamin. Dosažené výsledky se vyjadřují v procentech kontrolní odezvy na histamin. Standardními postupy se pak stanoví zjevná disociační konstanta H-2 antagonistu.

Aminopyrinový test se provádí následujícím způsobem:

Žaludeční sliznice novozélandského bílého králíka se oddělí od svaloviny a promyje se v pufru 1 (obsahuje v 1 litru 8,007 g chloridu sodného, 0,201 g chloridu draselného, 0,113 g monohydrogenfosforečnanu sodného, 0,204 g dihydrogenfosforečnanu draselného, 0,132 g dihydrátu chloridu vápenatého, 0,101 g chloridu hořečnatého a 1 g glukózy, a je hydroxidem sodným upraven na pH 7,4).

Tkáň se jemně rozseká, suspenduje se v pufru 1 a třikrát se pufrem 1 promyje. Tkáň se pak suspenduje v dispergačním prostředí [100 mg kolagenasy (Sigma Chemical Co., typ V) a 100 mg albuminu hovězího séra (Miles Laboratories Ltd., frakce V) ve 100 ml pufru 1; 50 ml prostředí na 10 g čisté hmotnosti tkáně] a za míchání v kyslíkové atmosféře se inkubuje při 30 °C a pH 7,4 (podmínky kontinuálně sledovány a udržovány).

Po 30 minutách se tkáň nechá usadit a kapalina nad usazeninou se oddělí. Přidá se čerstvé dispergační prostředí (50 ml na 10 g hmotnosti vlhké tkáně) a v inkubaci se pokračuje. Po 40 až 60 minutách sestává disperze tkáně převážně ze žláz a celých buněk. Všechny zbývající větší části tkáně se odstraní filtrací přes nylonovou síťku. Směs žláz a buněk se izoluje odstředěním při 200 g a suspenduje se v pufru 1 obsahujícím 1 % albuminu hovězího séra (Miles Laboratories Ltd., frakce V).

Nakonec se buňky a žlázy třikrát promyjí pufrem 1 a suspendují se v pufru 2 /obsahuje 500 ml Eaglesova prostředí (MEM), 10 mg aprotininu (Sigma Chemical Co.) a 20 ml (150 mmol) 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonové kyseliny, upraven hydroxidem sodným na pH 7,4; 150 ml na 10 g čisté hmotnosti tkáně/. Suspenze tkáně se nejméně 1 hodinu před použitím míchá v kyslíkové atmosféře při teplotě 32 stupňů C.

Tkáňová suspenze se 20 minut inkubuje s testovanou sloučeninou a 10 μmol aminopyrinu značeného C^{14} na dimethylaminoskupině (0,1 μCi/ml). Spotřeba aminopyrinu se pak stimuluje přidáním histaminu a inhibitoru fosfodiesterasy ICI 63197 (Biochem. Soc. Special Publication 1, 1973, str. 127 až 132) do finálních koncentrací 10^{-5} M, resp. 5×10^{-7} M. Po 18 minutách se buňky a žlázy oddělí do inkubačního prostředí filtrací suspenze přes filtry ze skleněných mikrovláken. Směs buněk a žláz se pak rychle (za kratší dobu než 10 sekund) třikrát promyje ledově chladným pufrem 1.

Na scintilačním počítači se pak změří aminopyrin značený C^{14}, zadržený v tkáni, a porovnáním s kontrolním vzorkem se vypočte stupeň inhibice spotřeby aminopyrinu, způsobený testovanou sloučeninou. Ze série testů prováděných s různými koncentracemi se pak graficky zjistí koncentrace testované látky způsobující 50% inhibici.

Všechny sloučeniny uvedené v tomto textu jako příklady byly podrobeny buď testu na morčecí předsíni, nebo aminopyrinovému testu. Všechny látky testované na předsíni morčete jsou účinné při koncentraci v lázni 10 μM nebo při koncentraci ještě nižší, přičemž účinnější z těchto sloučenin vykazují při této koncentraci úplnou inhibici odezev. Všechny sloučeniny testované aminopyrinovým testem vykazují 50% inhibici spotřeby aminopyrinu při koncentraci 3 μM nebo při koncentraci ještě nižší.

Inhibici sekrece žaludeční kyseliny je možno prokázat standardními testy, jako například schopností sloučenin obecného vzorce I při intravenosním podání, podání do žaludku nebo orálním podání, inhibovat sekreci kyselých žaludečních šťáv, například u krys nebo psů s žaludeční píštělí nebo s denervovanými váčky v žaludečním fundu, u nichž byla žaludeční sekrece stimulována podáním látky zvyšující sekreci, například pentagastrinu, histaminu, bethanecholu nebo potravy.

Test na krysách se provádí následujícím způsobem:

Krysí samice o hmotnosti 200 až 230 g se anestetizují intramuskulární aplikací urethanu v dávce 1,5 g/kg a do jejich průdušnice se zavede kanyla. Jícnem se do žaludu-

ku pokusného zvířete zavede měkká hadička, která se v oblasti krku upevní ligaturou. Řezem v dvanáctníku se do antrální oblasti žaludku zavede trubice z plastické hmoty (průměr 3 mm) s větším počtem otvorů a její poloha se zajistí ligaturou okolo pyloru. Jícnovou kanylou se žaludek promývá solným roztokem (9 g chloridu sodného/litr) v dávce 7 ml/min. a kapalina odebíraná z pylorického vývodu se v desetiminutových intervalech shromažďuje v kádinkách.

Sekrece kyseliny se stimuluje subkutánním podáním specifického H-2 antagonistu dimaprit v dávce 10 mg/kg s následující infusí v dávce 30 mg/kg/h. Sekrece kyseliny se vypočítává titrací vzorků odebíraných po 10 minutách. Titrace se provádí 20 mM louhem sodným do koncového bodu pH 6,4. Jakmile sekrece kyseliny dosáhne rovnoměrných hodnot (tři po sobě následující odečty se pohybují v rozmezí 5 %) aplikuje se testovaná sloučenina intravenosně kanylou zavedenou do levé zevní jugulární žíly.

Sekrece se pak měří po další 2 hodiny. Připraví se nejprve zásobní roztok každé z testovaných sloučenin (10 mg/ml v dimethylsulfoxidu) a z tohoto zásobního roztoku se ředěním solným roztokem připraví příslušně zředěný roztok umožňující injekční aplikaci příslušné dávky v objemu 1 ml na kg (koncentrace dimethylsulfoxidu nižší než 2 %).

Test na psech s chronickou píštělí se provádí následujícím postupem:

Čistokrevná fena beagla o hmotnosti 9 až 12 kg, s chronickou žaludeční píštělí, se nechá přes noc hladovět, přičemž se neomezuje v příjmu pitné vody. Během pokusu je pes mírně upoután ve třmenech tak, aby byl nucen stát. Při stanovení účinku testované sloučeniny při intravenosním podání se píštěl otevře a po zjištění absence basální sekrece během 20 minut se začne s kontinuální intravenosní infusí látky zvyšující sekreci (0,5 μmol/kg/h histaminu nebo 2 μg/kg/h pentagastrinu) v solném roztoku (15 ml/h).

Každých 15 minut se shromažďují vzorky žaludeční kyseliny. Změří se objem každého vzorku a podíl o objemu 1 ml se titruje 100 mM louhem sodným až do neutrality, k zjištění koncentrace kyseliny. Po dosažení stabilní úrovně sekrece (1 až 2 hodiny) se intravenosně podá testovaná sloučenina v solném roztoku a vzorky žaludeční kyseliny se odebírají další 2 až 3 hodiny, přičemž se neustále pokračuje v infusi látky zvyšující sekreci.

Při stanovení účinku testované sloučeniny při aplikaci do žaludku se po zjištění absence basální sekrece (během 30 minut) zavede testovaná sloučenina obsažená v prostředí sestávajícím z 25 ml 0,5% (hmotnost na objem) hydroxypropyl-methyl celulosy a 0,1 % (hmotnost/objem) povrchově aktivního činidla „Tween" 80 ve vodě do žaludku zvířete dávkovacím uzávěrem píštěle. Po 1 hodině se píštěl znovu otevře a okamžitě se začne s intravenosní infusí látky zvyšující sekreci, jak je popsáno výše.

Shora popsaným způsobem se pak odebírají a sledují vzorky žaludeční kyseliny a přiblížení sekrece kyseliny k stabilní úrovni se porovnává se stavem u kontrolního zvířete, jemuž bylo do žaludku uvedeno pouze nosné prostředí.

Při zjišťování účinnosti při orální aplikaci se testovaná látka aplikuje ve formě želatinové kapsle spláchnuté 15 ml vody. Po jedné hodině se píštěl otevře a okamžitě se začne s intravenosní infusí látky zvyšující sekreci. Shora popsaným způsobem se odebírají a sledují vzorky žaludeční kyseliny a přiblížení sekrece kyseliny k stabilní úrovni se porovnává se stavem u kontrolního zvířete, jemuž nebyla testovaná sloučenina podána.

Test na psech s denervovanými váčky v žaludečním fundu se provádí následujícím způsobem:

Připraví se samci beaglů (14 až 22 kg) s vagově denervovanými váčky v oblasti fundu (metoda viz Rudick a spol., J. Surg. Res. 1967, **7**, 383). Zvířata se nechají 4 až 6 týdnů zotavovat po chirurgickém zákroku, načež se u nich po dobu dalších 2 až 3 měsíců před testováním provádí nácvik a standardizace sekretorické odpovědi. Před testem se psi nechají 23 hodiny hladovět (příjem vody není omezen). Během pokusů jsou psi lehce zavěšeni na látkových popruzích. Po promytí váčku teplou vodou se v dávce 10 μg/min začne infusí podávat histamin.

Tato dávka agonistu vyvolá u všech pokusných psů submaximální (60 až 90 % maximální hodnoty) zvýšení sekrece kyseliny. Sekrety z váčku se odebírají v patnáctiminutových intervalech do kalibrovaných skleněných zkumavek a s přesností na 0,1 ml se měří jejich objem. Vzorek o objemu 500 μl se zředí 5 ml solného roztoku a titruje se 100 mM hydroxidem sodným na pH 7,0.

Z koncentrace kyseliny v sekretu a z objemu sekretu se vypočítá celková produkce kyseliny. Testované sloučeniny se podávají intravenosně v dávce 0,1 ml/kg do vena cephalica nebo orálně ve formě želatinové kapsle, a to v době, kdy se sekrece ustálí (tři po sobě následující odečty jsou v rozmezí 10 %). Sekrece se měří po dobu 3 hodin po podání testované látky.

Z výsledků získaných při testu na morčecí předsíni a při aminopyrinovém testu je možno si učinit úsudek o účinnosti při testech na krysách a na psech.

Během testů na krysách a na psech nebyly pozorovány žádné zřetelné známky toxicity nebo vedlejší účinky. 5-[4-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrimid-2-yl]valeramid, 5-[4-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidi)-no)-1,2,3-triazol-2-yl]valeramid, 5-[6-(2-/2,-

2,3,3-tetrafluorpropyl/guanidino)pyrid-2-yl]-valeramid a 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramid byly intravenosně podány skupinám vždy dvou anestetisovaných krys a čtyř bdících myší v dávkách odpovídajících desetinásobku, resp. stonásobku dávky (v mg/kg) způsobující zhruba 50% inhibici sekrece žaludeční kyseliny u anestetisovaných krys. U žádného z pokusných zvířat, jimž byly tyto dávky podány, nebyly zaznamenány žádné příznaky toxicity.

Řada sloučenin uvedených v tomto textu způsobuje inhibici sekrece žaludeční kyseliny, která se po několik hodin jen málo nebo vůbec neodchyluje od maximální inhibice.

N-methylkyanguanidinové seskupení ve známých antagonistech H-2 receptorů se v tělech savců může přeměňovat na mutagenní N-nitroso-N-methyl-kyanguanidinové seskupení (viz Pool a spol., Toxicology, 1979, **15**, 69). Odpovídající skupina ve sloučeninách podle vynálezu, vzorce $CONR^3R^4$, není v případě, že R^3 a R^4 představují atomy vodíku, potenciálně přeměnitelná na kancerogenní nitrosoderiváty.

Guanidinové deriváty vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat ve formě farmaceutických prostředků obsahujících deriváty guanidinu v kombinaci s netoxickými, farmaceuticky upetřebitelnými ředidly nebo nosiči.

Tyto farmaceutické prostředky mohou být například ve formě vhodné k orálnímu, rektálnímu, parenterálnímu nebo místnímu podání. K tomuto účelu je možno zmíněné prostředky upravovat o sobě známým způsobem, například na tablety, kapsle, vodné či olejové roztoky či suspenze, emulze, dispergovatelné prášky, čípky, sterilní injekční vodné či olejové roztoky nebo suspenze, gely, krémy, masti nebo prostředky k omývání.

Kromě derivátu guanidinu obecného vzorce I mohou tyto farmaceutické prostředky, určené k orální, rektální nebo parenterální aplikaci, obsahovat nebo mohou být společně aplikovány s jedním nebo několika známými léčivy vybranými ze skupiny zahrnující antacidika, jako například směsi hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého, antipepsinové sloučeniny, jako například pepstatin, jiné H-2 antagonisty histaminu, jako například imetidin nebo ranitidin, látky hojící vředy, jako například carbenoxolon nebo soli vizmutu, protizánětlivá činidla, jako například ibuprofen, indomethacin, naproxen nebo aspirin, prostaglandiny, jako například 16,16-dimethylprostaglandin E_2, klasická antihistaminika (H-1 antagonisty histaminu), jako například mepyramin nebo difenhydramin, anticholinergická činidla, jako například atropin či propanthelin-bromid, anxiolytická činidla, jako například diazepam, chlordiazepoxid nebo fenobarbital.

Farmaceutické prostředky určené k místní aplikaci mohou kromě derivátu guanidinu obecného vzorce I obsahovat rovněž jedno nebo několik klasických antihistaminik (H-1 antagonistů histaminu), jako jsou například mepyramin nebo difenhydramin, nebo/a jedno nebo několik steroidních protizánětlivých činidel, jako jsou například fluocinolon a triamcinolon.

Prostředky k místní aplikaci mohou obsahovat 1 až 10 % (hmotnost/hmotnost) derivátu guanidinu.

Výhodným farmaceutickým prostředkem je preparát vhodný k orální aplikaci v jednotkové dávkovací formě, například tableta nebo kapsle obsahující 5 až 500 mg derivátu guanidinu, nebo preparát vhodný pro intravenosní, subkutánní nebo intramuskulární injekční aplikaci, například sterilní injekční preparát obsahující 0,1 až 10 % (hmotnost/hmotnost) derivátu guanidinu.

Tyto farmaceutické prostředky se normálně podávají lidem k léčbě žaludečních vředů a jiných stavů způsobených nebo znovu vyvolaných žaludeční kyselostí stejným obecným způsobem, jaký se používá při aplikaci cimetidinu, přičemž pokud jde o výši dávek, je třeba brát v úvahu účinnost a dobu trvání účinku derivátu guanidinu v porovnání s cimetidinem.

Při orální aplikaci se tedy každému pacientovi bude podávat dávka pohybující se od 5 mg do 500 mg, s výhodou od 10 mg do 100 mg derivátu guanidinu, při intravenosním, subkutánním nebo intramuskulárním podání pak dávka pohybující se od 0,5 mg do 50 mg, s výhodou od 2 mg do 20 mg derivátu guanidinu, přičemž příslušný prostředek se bude aplikovat jednou až čtyřikrát, s výhodou jednou denně.

Rektálně aplikovaná dávka se bude přibližně rovnat orálně podávané dávce. Popisované prostředky je možno v případě, že obsahují množství guanidinového derivátu, které je násobkem dávky účinné při podání jednou až čtyřikrát denně, podávat méně často.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. NMR spektra jsou udávána v hodnotách δ oproti tetramethylsilanu ($\delta = 0$) jako vnitřnímu standardu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

s = singlet,
d = dublet,
t = triplet,
q = kvartet,
m = multiplet,
š = široký signál.

Výrazem „ether" se míní diethylether.

Je třeba upozornit na skutečnost, že v případě 3-nitropyrazolu (příklady 11 a 58)

hrozí nebezpečí výbuchu. Příklad 1 popisuje přípravu výchozího materiálu pro práci postupem podle příkladu 2.

Příklad 1

Do 65 ml koncentrované kyseliny sírové se za míchání vnese během 10 minut 13 g 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeronitrilu. Výsledný roztok se nechá 19 hodin reagovat při teplotě 20 °C, pak se zředí 300 ml ledu a zalkalizuje se 10,8 N hydroxidem sodným na pH 9. Směs se extrahuje třikrát vždy 200 ml ethylacetátu, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří na olejovitý zbytek, který zkrystaluje. Po překrystalování surového materiálu z ethylacetátu se získá 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramid o teplotě tání 130 °C. Z této báze se působením kyseliny maleinové v acetonu připraví maleát tající při 183 až 184 °C.

Výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem.

K roztoku 17,4 g 3-nitropyrazolu ve 150 ml suchého dimethylformamidu se za vnějšího chlazení ledem k udržení teploty na 20 až 30 °C po částech přidá během 30 minut pasta natriumhydridu (6,16 g 61% (hmotnost na hmotnost) suspenze v kapalném parafinu). Výsledná směs se 45 minut míchá, k výslednému téměř čirému roztoku se během 30 minut přidá 25 g 5-bromvaleronitrilu při teplotě 25 až 30 °C, a reakční směs se 4 hodiny míchá.

Po přidání 450 ml vody a 450 ml ethylacetátu se horní vrstva oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu na olejovitý zbytek tvořený směsí 5-(3-nitropyrazol-1-yl)valeronitrilu a 5-(5-nitropyrazol-1-yl)valeronitrilu. Tento olejovitý materiál se rozdělí na dva podíly o hmotnosti 15 g, které se frakcionují na sloupci silikagelu (průměr 3,5 cm, délka 100 cm) vymývaném za tlaku 0,2 MPa směsí ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 stupňů C) v poměru 3 : 7 (objem/objem). Nejprve se vymyje 1 : 5-isomer a pak 1 : 3-isomer. 5-(3-nitropyrazol-1-yl)valeronitril taje při 32 až 33 °C.

K roztoku 9,16 g 5-(3-nitropyrazol-1-yl)-valeronitrilu ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 1,8 g 5% (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí a směs se míchá ve vodíkové atmosféře při teplotě 20 °C. Během 4 hodin se pohltí 3,2 litru vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá olejovitý 5-(3-aminopyrazol-1-yl)valeronitril.

K roztoku 7,0 g 5-(3-aminopyrazol-1-yl)-valeronitrilu ve 25 ml acetonitrilu se přidá 6,02 g 2,2,2-trifluorethylisothiokyanátu. Po 15 minutách se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, čímž se získá 5-[3-(3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido)pyrazol-1-yl]valeronitril ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 96 až 98 °C.

12,5 g shora připravené thiomočoviny se rozpustí ve 120 ml 8 M amoniaku v ethanolu, přidá se 12,8 g kysličníku rtuťnatého a směs se 30 minut míchá při teplotě 20 °C. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá olejovitý 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]-valeronitril. Vzorek tohoto olejovitého materiálu se rozpustí v acetonu a k roztoku se přidá 5 molekvivalentů kyseliny maleinové. Ze vzniklého čirého roztoku se přidáním etheru vysráží krystalický maleát o teplotě tání 123 až 125 °C.

Alternativně je možno připravit 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]-valeronitril reakcí 3-aminopyrazolu s 2,2,2-trifluorethylisothiokyanátem, reakcí vzniklé thiomočoviny s amoniakem v přítomnosti kysličníku rtuťnatého a nakonec alkylací dusíkového atomu v poloze 1 získaného produktu, jímž je 3-[2-(2,2,2-trifluorethyl)-guanidino]pyrazol, 5-bromvaleronitrilem.

Příklad 2

K roztoku 0,5 g 5-[3-(3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido)pyrazol-1-yl]valeramidu v 6 ml 6 M amoniaku v ethylalkoholu se během 5 minut přidá 0,56 g kysličníku rtuťnatého, směs se 1 hodinu míchá a pak se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu na olejovitý zbytek, který se rozpustí v ethylacetátu. Přidáním petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) se získá 5-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-yl]valeramid ve formě krystalické pevné látky o teplotě tání 128 až 132 °C.

Výchozí materiál je možno získat následujícím postupem.

Roztok 0,2 g 5-(3-nitropyrazol-1-yl)valeronitrilu v 1 ml koncentrované kyseliny sírové se nechá 19 hodin reagovat při teplotě 20 °C, reakční směs se zředí 4 ml vody, zalkalizuje se 10,8 N hydroxidem sodným na pH 10 a extrahuje se třikrát vždy 5 ml ethylacetátu. Extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu na bílý pevný zbytek, který po překrystalování z ethanolu poskytne 5-(3-nitropyrazol-1-yl)-valeramid o teplotě tání 129 až 131 °C.

Směs 3,6 g 5-(3-nitropyrazol-1-yl)valeramidu a 0,54 g 3% (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí se ve 20 ml isopropanolu míchá ve vodíkové atmosféře, přičemž se vnějším chlazením ledem udržuje teplota pod 40 °C. Po 4 hodinách se již nepohlcuje žádný další vodík. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu na olejovitý 5-(3-aminopyrazol-1-yl)valeramid, který zkrystaluje. Tento produkt o hmotnosti 2,5 gramu se rozmíchá ve 25 ml acetonitrilu, přidá se 2,17 g 2,2,2-trifluorethylisothiokyanátu, po 18 hodinách se směs zfiltruje a zbytek na filtru se promyje nejprve aceto-

nitrilem a pak etherem. Získá se 5-[3-(3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido)pyrazol-1-yl]-valeramid o teplotě tání 172 až 174 °C.

Příklad 3

Směs 0,34 g 3-[4-(3-/2,2,2-trifluorethyl/-thioureido)-1,2,3-triazol-2-yl]cyklopentankarboxamidu, 0,4 g kysličníku rtuťnatého a 20 ml 6 M methanolického amoniaku se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, zfiltruje se a odpaří. Získá se 0,27 g 3-[4-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)-1,2,3-triazol-2-yl]cyklopentankarboxamidu. K vzorku tohoto produktu v malém objemu ethylacetátu se přidá ekvivalent maleinové kyseliny v malém objemu acetonu. Po přidání etheru se získá 3-[4-(2-/2,2,2-trifluorethyl/-guanidino)-1,2,3-triazol-2-yl]cyklopentankarboxamid-maleát o teplotě tání 143 až 146 °C.

Výchozí materiál je možno připravit následujícím postupem.

Směs 3,5 g 1,2,3-triazolu, 5,0 g cyklopent-2-enonu, 2,0 ml 40% (hmotnost/objem) roztoku benzyltrimethylamoniumhydroxidu v methanolu a 20 ml dioxanu se přes noc míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, odparek se rozmíchá s ethylacetátem, roztok se promyje dvakrát vodou a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se nečistý 3-(1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentanon ve formě světležlutého oleje.

NMR (deuterochloroform):

7,62 (s, 2H),
5,37 (široký kvintet, 1H),
3,1 až 1,8 (m, 6H).

Směs 0,5 g nečistého 3-(1,2,3-triazol-2-yl)-cyklopentanonu, 0,5 g lithiumaluminiumhydridu a 20 ml etheru se přes noc míchá při teplotě místnosti. Nadbytek lithiumaluminiumhydridu se rozloží vodným louhem sodným, reakční směs se zfiltruje a odpaří se, čímž se získá 0,5 g nečištěného 3-(1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentanolu ve formě oleje.

K roztoku 0,44 g nečištěného 3-(1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentanolu v 5 ml pyridinu se při teplotě 5 °C přidá 1,1 g p-toluensulfonylchloridu. Směs se přes noc chladí na 5 stupňů C, načež se vylije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, 2 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 0,72 g nečištěného olejovitého 3-(1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentyl-p-toluensulfonátu.

Směs 0,7 g nečištěného 3-(1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentyl-p-toluensulfonátu, 0,17 g kyanidu sodného a 10 ml dimethylsulfoxidu se přes noc míchá při teplotě 95 °C. Reakční směs se vylije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 0,33 g nečištěného 3-(1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentankarbonitrilu ve formě oleje.

Směs 0,3 g nečištěného 3-(1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentankarbonitrilu, 2 ml koncentrované kyseliny sírové a 1 ml koncentrované kyseliny dusičné se nechá přes noc reagovat při teplotě místnosti. Počáteční stadium reakce je exothermní a vyžaduje chlazení. Reakční směs se vylije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 0,26 g nečištěné 3-(4-nitro-1,2,3-triazol-2-yl)-cyklopentankarboxylové kyseliny.

Směs 0,3 g 3-(4-nitro-1,2,3-triazol-2-yl)-cyklopentankarboxylové kyseliny a 2 ml thionylchloridu se 30 minut zahřívá na 60 stupňů C, pak se odpaří za sníženého tlaku k suchu, zbytek se dvakrát rozmíchá vždy s 10 ml toluenu a odpaří se. Netěkavý odparek se rozmíchá s 10 ml 6 M ethanolického amoniaku a směs se odpaří, čímž se získá 0,25 g nečištěného 3-(4-nitro-1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentankarboxamidu. Vzorek produktu vyčištěný středotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla má teplotu tání 127 až 128 °C.

K směsi 0,28 g 3-(4-nitro-1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentankarboxamidu, 0,3 g 5% (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí a 20 mililitrů ethanolu se při teplotě 50 °C přidá 0,6 ml hydrazin-hydrátu. Reakční směs se 15 minut zahřívá na 50 °C, pak se zfiltruje a odpaří se, čímž se získá 0,22 g nečištěného 3-(4-amino-1,2,3-triazol-2-yl)cyklopentankarboxamidu ve formě bílé pevné látky.

Směs 0,215 g 3-(4-amino-1,2,3-triazol-2-yl)-cyklopentankarboxamidu, 0,5 g 2,2,2-trifluorethylisothiokyanátu, 5 ml acetonitrilu a 1 ml dimethylformamidu se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří, odparek se trituruje s ethanolem a zfiltruje se. Získá se 0,35 g pevného 3-[4-(3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido)-1,2,3-triazol-2-yl]cyklopentankarboxamidu, který se používá bez dalšího čištění.

Příklad 4

K roztoku 180 mg 4-[3-(3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido)pyrazol-1-ylmethyl]benzamidu v 5 ml ethanolu nasyceného amoniakem se přidá 380 mg žlutého kysličníku rtuťnatého. Směs se 17 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se odstředí a kapalina nad usazeninou se odpaří ve vakuu. Získá se 4-[3-(2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino)pyrazol-1-ylmethyl]benzamid tající po krystalizaci ze směsi ethanolu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 192 °C.

Výchozí materiál je možno připravit následujícím způsobem.

K roztoku 200 ml 3-nitropyrazolu ve 2,5

mililitrech suchého dimethylformamidu se za míchání přidá 70 mg pasty natriumhydridu [61% (hmotnost/hmotnost) disperze v oleji]. Po odeznění pěnění se přidá 300 mg 4-chlormethylbenzamidu, směs se 2 dny míchá při teplotě místnosti, načež se zředí 20 mililitry vody. Vysrážený 4-[3-nitropyrazol-1-ylmethyl]benzamid se izoluje filtrací. Získá se 300 mg produktu o teplotě tání 200 až 201 °C.

Roztok 100 mg shora připraveného nitridamidu v suchém dimethylformamidu se hydrogenuje při teplotě místnosti za atmosférického tlaku, za použití 10 mg 5% (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí jako katalyzátoru. Po filtraci a následujícím odpaření filtrátu ve vakuu se získá 4-[3-aminopyrazol-1-ylmethyl]benzamid.

Směs 250 mg shora připraveného aminu a 0,16 g 2,2,2-trifluorethylisothiokyanátu v 1 ml acetonitrilu se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po odfiltrování vysráženého pevného materiálu se získá 180 mg 4-[3-[3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido]pyrazol-1-ylmethyl]benzamidu o teplotě tání 205 až 206 °C.

Příklad 5

Směs 18,2 mg 5-[3-aminopyrazol-1-yl]valeramidu a 51 mg hydrojodidu [2,2,2-trifluorethyl]-S-methylisothiomočoviny se 20 minut zahřívá na 100 °C. Preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu, methanolu a amoniaku [hustota 0,880] v poměru 8 : 2 : 0,5 [objem/objem/objem] jako elučního činidla se získá ve výtěžku 40 procent 5-[3-[2-/2,2,2-trifluorethyl/guanidino]pyrazol-1-yl]valeramid o teplotě tání 129 až 130 °C.

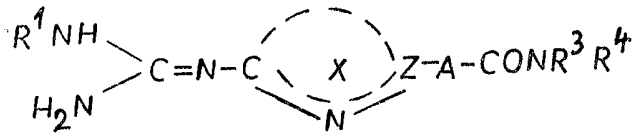
Derivát isothiomočoviny, používaný jako výchozí materiál, je možno připravit následovně.

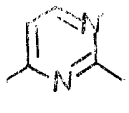
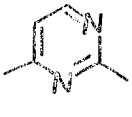
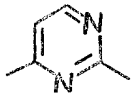
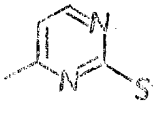
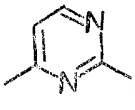
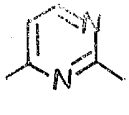
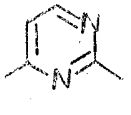
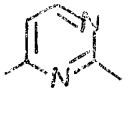
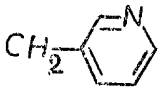
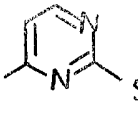
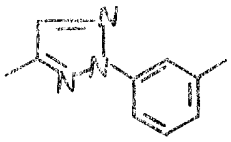
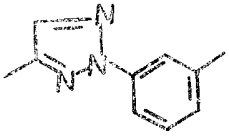
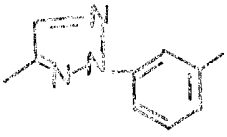
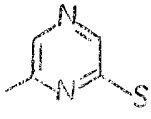
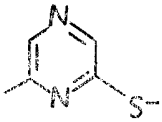
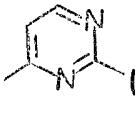
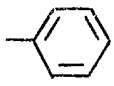
Roztok 9,12 g thiokyanatanu amonného a 13,6 g 2,2,2-trifluorethylamin-hydrochloridu v 50 ml vody se 20 hodin zahřívá na 100 °C. Přidá se 50 ml vody a směs se znovu zahřeje k rozpuštění pevného podílu. Po ochlazení se ve výtěžku 52,4 % vysráží krystalický hydrát 2,2,2-trifluorethylthiomočoviny, tající při 154 až 156 °C.

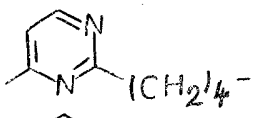
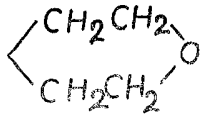
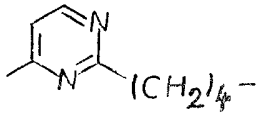
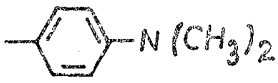
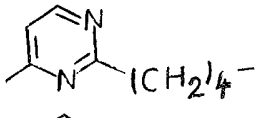
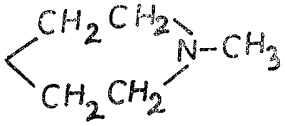
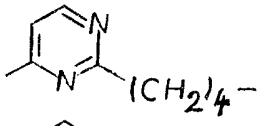
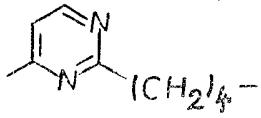
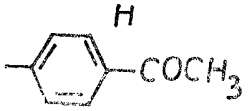
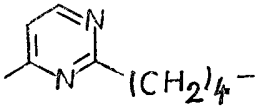
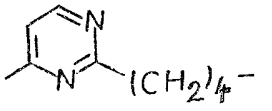
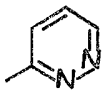
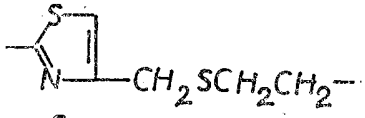
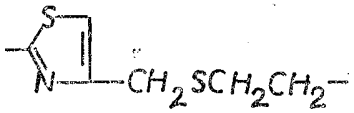
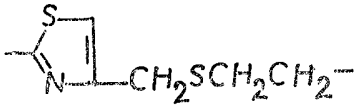
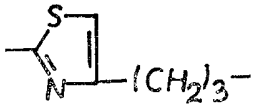
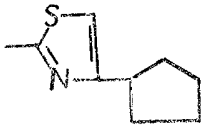
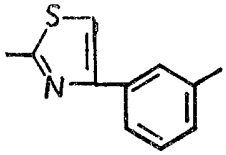
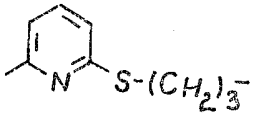
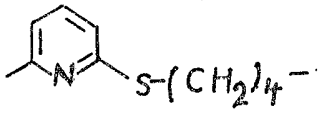
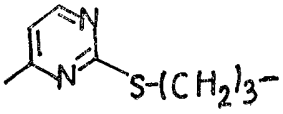
Roztok 8,0 g 2,2,2-trifluorethylthiomočoviny a 3,5 g methyljodidu ve 40 ml ethanolu se 70 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří ve vakuu k suchu. Triturací zbytku s etherem se ve výtěžku 90 % získá hydrojodid 2,2,2-trifluorethyl-S-methylisothiomočoviny o teplotě tání 154 až 156 °C.

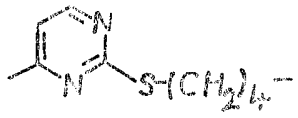
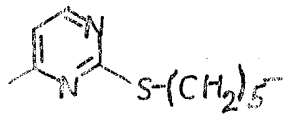
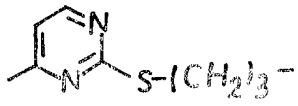
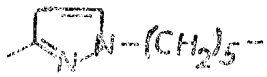
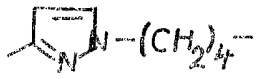
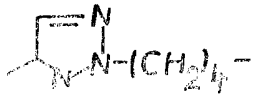
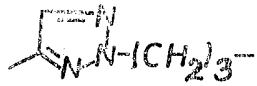
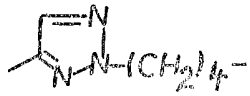
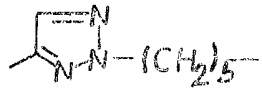
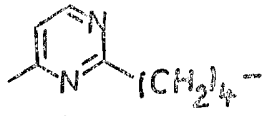
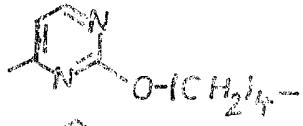
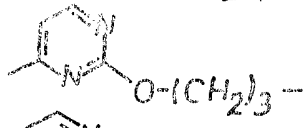
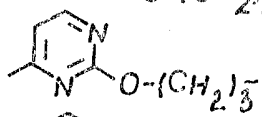
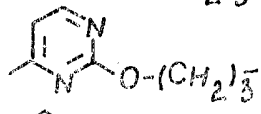
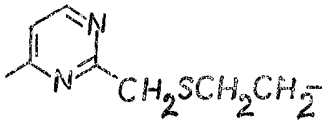
Příklady 6 až 62

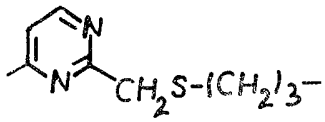
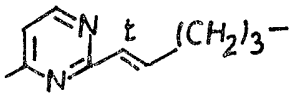
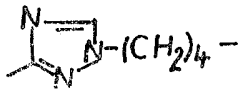
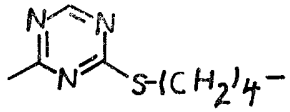
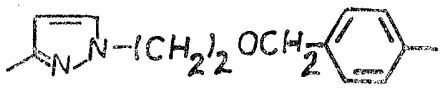
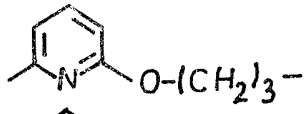
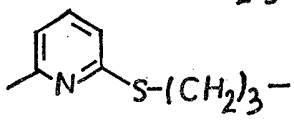
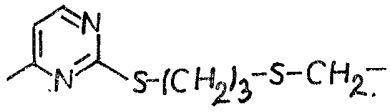
Analogickým postupem jako v příkladu 2 nebo 5 je možno připravit následující sloučeniny:



příklad	R^1	kruh —X—A—	R^3	R^4
6	CF_3CH_2		CH_3	H
7	CF_3CH_2		CH_2CH_2OH	H
8	CF_3CH_2		$CH_2CH_2NH_2$	H
9	CF_3CH_2		CH_3	H
10	CF_3CH_2		CH_2CH_2OH	H
11	CF_3CH_2		NH_2	H
12	CF_3CH_2		CH_2CF_3	H
13	CF_3CH_2			H
14	CF_3CH_2		OCH_3	H
15	CF_3CH_2		H	H
16	CF_3CH_2		NH_2	H
17	CF_3CH_2		CH_2CH_2OH	H
18	CF_3CH_2		H	H
19	CF_3CH_2			H
20	CF_3CH_2			H

příklad	R^1	kruh —X—A—	R^3	R^4
21	CF_3CH_2			
22	CF_3CH_2			H
23	CF_3CH_2			H
24	CF_3CH_2			H
25	CF_3CH_2			H
26	CF_3CH_2		CH_2CF_3	H
27	CF_3CH_2			H
28	CF_3CH_2		CH_3	H
29	CF_3CH_2		NH_2	H
30	CF_3CH_2		CH_3	H
31	CF_3CH_2		CH_3	H
32	CF_3CH_2		CH_3	H
33	CF_3CH_2		CH_3	H
34	CF_3CH_2		H	H
35	CF_3CH_2		H	H
36	CF_3CH_2		H	H

příklad	R^1	kruh —X—A—	R^3	R^4
37	CF_3CH_2		H	H
38	CF_3CH_2		H	H
39	$CH_3OCH_2CH_2$		H	H
40	CF_3CH_2		H	H
41	CF_3CH_2		H	H
42	$CHF_2CF_2CH_2$		H	H
43	$CClF_2CH_2$		H	H
44	CF_3CH_2		H	H
45	CF_3CH_2		H	H
46	$CHF_2CF_2CH_2$		H	H
47	CF_3CH_2		H	H
48	CF_3CH_2		H	H
49	CF_3CH_2		H	H
50	CF_3CH_2		H	H
51	$CClF_2CH_2$		H	H
52	$CHF_2CF_2CH_2$		H	H
53	CF_3CH_2		H	H
54	CF_3CH_2		H	H

příklad	R^1	kruh —X—A—	R^3	R^4
55	CF_3CH_2		H	H
56	CF_3CH_2		H	H
57	CF_3CH_2		H	H
58	CF_3CH_2		H	H
59			H	H
60	CF_3CH_2		H	H
61	$CHF_2CF_2CH_2$		H	H
62	CF_3CH_2		H	H

Legenda:

Příklad 6:
teplota tání 153 až 155 °C.
Příklad 7:
teplota tání 148 až 150 °C.
Příklad 8:
bis-hydrogenmaleát, teplota tání 144 až 148 °C.
Příklad 9:
teplota tání 148 až 150 °C.
Příklad 10:
teplota tání 179 až 181 °C.
Příklad 11:
teplota tání 192 až 195 °C.
Příklad 12:
maleát, teplota tání 202 až 204 °C.
Příklad 13:
teplota tání 176 až 178 °C.
Příklad 14:
maleát, teplota tání 161 až 163 °C.
Příklad 15:
teplota tání 199 až 201 °C.
Příklad 16:
teplota tání 209 až 210 °C.
Příklad 17:
teplota tání 171 až 173 °C.
Příklad 18:
maleát, teplota tání 171 až 172 °C.
Příklad 19:
teplota tání 165 až 167 °C.
Příklad 20:
maleát-0,25 H_2O, teplota tání 169 až 171 °C.
Příklad 21:
maleát, teplota tání 165 až 166 °C.
Příklad 22:
maleát, teplota tání 194 až 196 °C.
Příklad 23:
dimaleát, teplota tání 162 až 163 °C.
Příklad 24:
2,5-maleát-1 H_2O, teplota tání 165 až 168 stupňů Celsia.
Příklad 25:
maleát-0,5 H_2O, teplota tání 187 až 189 °C.
Příklad 26:
maleát-0,5 H_2O, teplota tání 135 až 140 °C.
Příklad 27:
maleát, teplota tání 160 až 163 °C.
Příklad 28:
teplota tání 152 až 154 °C.
Příklad 29:
teplota tání 125 až 126 °C.
Příklad 30:
teplota tání 122 až 126 °C.
Příklad 31: Analýza:

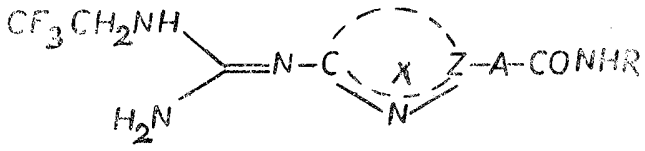
vypočteno:		
47,1 % C,	6,9 % H,	26,8 % N;
nalezeno:		
47,0 % C,	6,7 % H,	26,8 % N.

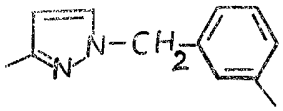
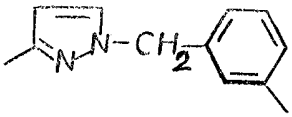
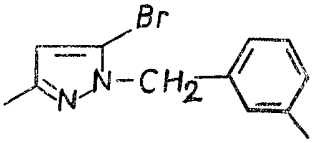
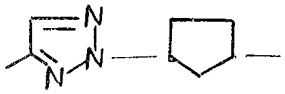
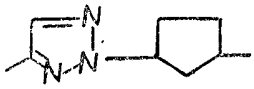
Příklad 32:
teplota tání 156 až 158 °C.
Příklad 33:
NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):
2,8 (d, 3H),
4,1 (m, 2H),
7,3 (s, 1H),
7,0 — 8,4 (komplex, 7H).
Příklad 34:
hydrogenmaleát, teplota tání 138 až 141 °C.
Příklad 35:
maleát, teplota tání 138 až 139 °C.
Příklad 36:
hydrogenmaleát, teplota tání 202 až 203 °C.
Příklad 37:
hydrogenmaleát, teplota tání 184 až 186 °C.
Příklad 38:
hydrogenmaleát, teplota tání 176 až 177 °C.
Příklad 39:
maleát, teplota tání 194 až 195 °C.
Příklad 40:
1,25-maleát, teplota tání 158 až 159 °C.
Příklad 41:
1,5-maleát, teplota tání 130 až 131 °C.
Příklad 42:
dimaleát-0,5 H_2O, teplota tání 93 až 95 °C.
Příklad 43:
1,25-maleát, teplota tání 162 až 163 °C.
Příklad 44:
maleát, teplota tání 156 až 157 °C.
Příklad 45:
maleát, teplota tání 159 až 161 °C.
Příklad 46:
maleát, teplota tání 141 až 142 °C.
Příklad 47:
maleát, teplota tání 146 až 147 °C.
Příklad 48:
hydrogenmaleát-0,5 H_2O, teplota tání 182 až 185 °C.
Příklad 49:
teplota tání 179 až 181 °C.
Příklad 50:
teplota tání 192 až 193 °C.
Příklad 51:
maleát, teplota tání 149 až 153 °C.
Příklad 52:
maleát, teplota tání 161 až 162 °C.
Příklad 53:
maleát, teplota tání 189 až 191 °C.
Příklad 54:
maleát, teplota tání 168 až 169 °C.
Příklad 55:
teplota tání 126 až 128 °C.
Příklad 56:
maleát, teplota tání 177 až 179 °C.
Příklad 57:
teplota tání 162 až 164 °C.
Příklad 58:
maleát, teplota tání 166 až 168 °C.
Příklad 59:
NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):
7,5 (m, 4 H),
7,5 (d, 1H),
5,8 (d, 1H),
5,0 (s, 2H),
4,0 (m, 4H),
3,7 (m, 2H).

Příklad 60:
hydrogenmaleát, teplota tání 176 až 177 °C.
Příklad 61:
maleát, teplota tání 173 až 174 °C.
Příklad 62:
hydrogenmaleát, teplota tání 168 až 170 °C.

Příklady 63 až 67

Analogickým postupem jako v příkladu 2 nebo 5 je možno připravit následující sloučeniny:



příklad	kruh —X—A—	R
63		$CH_2CH_2NH_2$
64		H
65		H
66		H
67		H

Legenda:

Příklad 63:
NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):
7,41 (d, 1H),
5,66 (d, 1H),
4,08 (q, 2H),
3,96 (t, 2H),
3,1 (m, 2H),
2,61 (t, 2H),
2,08 (t, 2H),
1,52 (m, 4H).

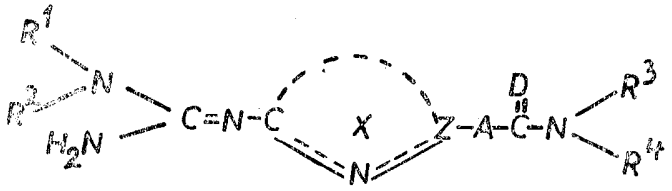
Příklad 64:
NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):
7.5 (m, 5H),
5,73 (d, 1H),
4,06 (q, 2H),
5,22 (s, 2H).

Příklad 65:
NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):
7,7 (s, 1H),
3,92 (m, 4H),
2,06 (t, 2H),
1,5 (m, 4H).

Příklad 66:
maleát taje při 143 až 146 °C.
Příklad 67:
NMR dimaleátu (perdeuterodimethylsulfoxid):
8,4 až 6,4 (široký m, 10H včetně 7,7 [s, 1H]),
5,04 (kvintet, 1H),
4,35 (q, 2H),
2,85 (kvintet, 1H),
2,45 až 1,9 (m, 6H).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátu guanidinu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

každý ze symbolů R^1 a R^2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, rozvětvenou či nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkylalkylovou skupinu se 4 až 14 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto alkylových, cykloalkylových nebo cykloalkylových skupin je popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenů vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu s tím omezením, že alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 představuje halogensubstituovanou alkylovou, cykloalkylovou nebo cykloalkylalkylovou skupinu a s tím omezením, že na uhlíkovém atomu alkylové, cykloalkylové nebo cykloalkylalkylové skupiny, který je přímo napojen na dusíkový atom, není přítomen žádný halogenový substituent, nebo R^2 znamená atom vodíku a R^1 představuje zbytek vzorce II

$$R^5—E—W— \qquad (II)$$

v němž

W představuje nerozvětvený alkylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

E znamená atom kyslíku nebo síry, sulfinylovou skupinu, sulfonylovou skupinu nebo zbytek vzorce NR^6, kde R^6 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^5 znamená atom vodíku nebo nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jsou

R^5 a R^6 spojeny a spolu s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, piperazinový nebo N-methylpiperazinový kruh,

přerušovaná čára v kruhu X znamená dvojnou vazbu na jedné straně atomu dusíku a

Z představuje atom uhlíku nebo atom dusíku, takže kruhem X je pěti- nebo šestičlenný aromatický heterocyklický kruh obsahující nejméně jeden atom dusíku a popřípadě obsahující jeden nebo dva další heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku, dusíku a síry, přičemž tento heterocyklický kruh X tam, kde je to možné, může popřípadě nést jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu a aminoskupinu,

A představuje fenylenovou skupinu, cykloalkylenovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku nebo alkylenový zbytek s 1 až 8 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku a popřípadě obsahující jako součást řetězce jednu nebo dvě skupiny vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku a síry, skupinu NH-, N-alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cis- a trans-vinylenovou skupinu, ethinylenovou skupinu, fenylenovou skupinu a cykloalkylenovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku s tím, že nejkratší část řetězce mezi kruhem X a seskupením C=D sestává z nejméně 3 atomů, přičemž řetězec zbytku A může být popřípadě přerušen skupinou přímou navázanou na seskupení C=D, přičemž touto skupinou není kyslík, síra, skupina NH nebo N-alkylová skupina a přičemž žádné dvě skupiny, jimiž je popřípadě přerušen řetězec zbytku A, vybrané z atomů kyslíku a síry, skupiny NH a N-alkylové skupiny, nejsou spolu navzájem spojeny,

D představuje atom kyslíku nebo síry,

R^3 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 4 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, alkylthioalkylovou skupinu se 2 až 10 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, alkanoylaminoalkylovou sku-

pinu se 2 až 8 atomy uhlíku, aroylaminoalkylovou skupinu s 8 až 14 atomy uhlíku, alkoxykarbonylalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, karbamoylalkylovou skupinu se 2 až 8 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, kde heteroarylovou částí je heterocyklický aromatický zbytek obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku, dusíku a síry, přičemž alkylová část heteroarylalkylové skupiny obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž pokud R^3 znamená nebo obsahuje arylový nebo heteroarylový kruh, je tento kruh popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru, bromu a jódu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylamino skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu a aminoskupinu, a

R^4 představuje atom vodíku nebo

R^3 a R^4 jsou spolu spojeny a společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti-, šesti- nebo sedmičlenný nasycený kruh obsahující popřípadě dvojnou vazbu nebo další atom kyslíku, skupinu NH nebo N-alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se vybuduje guanidinový zbytek navázaný na kruh X reakcí příslušné thiomočoviny nebo jejího S-alkylderivátu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo S-benzylderivátu, nebo soli tohoto derivátu, s odpovídajícím aminem, načež se výsledná sloučenina obecného vzorce I, rezultující ve formě volné báze, popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný aniont na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se 5-[3-(3-/2,2,2-trifluorethyl/thioureido)pyrazol-1-yl]valeramid nechá reagovat s amoniakem.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se 5-(3-aminopyrazol-1-yl)valeramid nechá reagovat s (2,2,2-trifluorethyl)-S-methylisothiomočovinou nebo s jejím hydrojodidem.